

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N°

THÈSE

317

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

RYCHTER Szyja

Né le 6 avril 1907, à Lublin (Pologne)

Angiomatose familiale hémorragique ou Maladie de Rendu-Osler

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

RYCHTER Szyja

Né le 6 avril 1907, à Lublin (Pologne)

Angiomatose familiale hémorragique ou Maladie de Rendu-Osler

Président de Thèse : M. L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri).Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) ..Pathologie médicale.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale.
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 GALLIARDParasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYETPhysiologie.
 GIROUDHistologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-rhino-laryngologie.
 HAZARDPharmacologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène.
 LABBE (Henri) ..Chimie biologique.
 LACOMMEObstétrique.
 LANTUEJOUL ...Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)..Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVYPharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUET ..Pathologie chirurgicale.
 MOUQUINPathologie médicale.
 OBERLINGAnatomie pathologique.
 PETITDUTAILLISPathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE ...Médecine Légale
 PORTESObstétrique.
 RICHELPhysiologie.
 SANNIEChimie biologique.
 SENEQUEPathologie chirurgicale.
 TROISIERPathologie expérimentale.
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale
 BEZANÇON (J.) Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.Physiologie.

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIREParasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE			
RY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Qu'elle trouve ici l'expression de
ma reconnaissance pour ses soins
dévoués et pleins de sacrifices.

Je dédie ce travail à celle qui a
toujours été pour moi une grande
amie.

A MON PÈRE TRÈS AIMÉ

A MES FRÈRES ET SŒUR

A LORA

Ma grande amie.

Affection et reconnaissance éter-
nelles.

A FRANIA

En souvenir des jours inoubliables.

A LILY

Tendrement.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Paris
Inspecteur Général des Services d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'honneur

En le remerciant du grand honneur
qu'il m'a fait en acceptant la prési-
dence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUVOIR
Professeur agrégé
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

Ce modeste travail a été fait sous
son inspiration directe.

En témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. POLLET
Médecin des Hôpitaux

Dont les avis éclairés me furent
d'un si précieux secours.

En témoignage de ma respectueuse
admiration.

A MONSIEUR HUGUES BOULEY
Interne
Lauréat des Hôpitaux

Avec l'expression de ma vive grati-
tude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE STRASBOURG

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

HISTORIQUE

La maladie de Rendu-Osler, affection rare, a cependant été observée dans près de soixante familles, avec 400 membres atteints.

Cette maladie a été citée d'abord par Bobington en 1865 : cas d'épistaxis familial s'étendant sur cinq générations. Les premiers cas dans la littérature allemande ont été publiés par Chiari, qui a reconnu le rapport étroit existant entre les angiomes cutanés et les épistaxis et distinguait cette maladie hémorragique de la véritable hémophilie.

La dénomination, comme l'exacte délimitation clinique, est due à Osler. Le grand clinicien français Rendu a beaucoup contribué à l'étude de cette mystérieuse affection. Sa première observation date de 1896.

Un an avant la publication d'Osler, un autre auteur, Ullman, se basant sur une seule observation personnelle, a prévu l'entité clinique de l'angiomatose.

Mais ce sont surtout les études modernes de Prosper-Emile Veil, portant sur un grand nombre de cas, qui ont contribué à l'étude de la pathogénie des angiomatoses et du terrain particulier de ces malades. Cet auteur a eu le mérite de montrer la coexistence fréquente des angiomes et des altérations hépatiques.

ETIOLOGIE

Le caractère familial et héréditaire de cette affection est presque constant. Il existe néanmoins quelques observations cliniques où semble manquer le facteur d'hérédité (W. Richter, Duvoir). Cette dysplasie peut sauter une génération. (East.)

Dans une même famille, la proportion de sujets atteints est le plus souvent d'un tiers, s'échelonnant dans la majorité des cas sur trois ou quatre générations. L'affection se transmet directement, à peu près également par les hommes et par les femmes. On ne trouve donc pas ici cette hérédité matriarcale, caractéristique de l'hémophilie.

Les femmes paraissent un peu plus souvent atteintes que les hommes.

Cette affection se manifeste en général entre 20 et 40 ans, rarement avant ou après ces âges. A côté de la notion de l'hérédité biologique, certains auteurs admettent des causes toxiques, par exemple abus de l'alcool d'après Osler et Hanes, nicotine d'après Gjessing. Celui-ci et Audry ont observé cette affection au cours d'une néphrite chronique; Wegner et Gottron l'ont remarqué au cours de la grossesse; dans l'observation de Richter, cette affection s'est déclenchée après la cessation brusque des règles, suite d'un choc nerveux.

SYMPTOMATOLOGIE

La maladie de Rendu-Osler est caractérisée par deux ordres de symptômes essentiels : les hémorragies cutanéomuqueuses et les angiomes.

1° HÉMORRAGIES

Les hémorragies constituent la manifestation *première* de l'affection.

a) *Muqueuses*. — L'épistaxis est l'accident le plus fréquent, spontané ou provoqué par des causes minimales : simple action de se moucher, mise de la tête en position déclive. (Flandin et Soulié.) Se soit surtout au printemps, dans les quelques jours qui précèdent les règles, ou au moment d'accroissement des angiomes. Plus rares sont les hémoptysies, parfois isolées, signalées par Aubertin et Lévy, Hugh. Le point de départ peut être laryngé, bronchique et peut imposer pour une tuberculose pulmonaire évolutive, nécessiter des examens multiples et égarer le diagnostic.

D'autres fois ce sont des hématemèses, signalées par Guttman et Boston. Ce dernier a été amené à pratiquer, dans un cas, une intervention chirurgicale d'urgence pour des hémorragies gastriques abondantes, sans signes dyspeptiques. On a publié des cas de melaena par saignement des angiomes rectaux, visibles à l'endoscopie (Boston, Hugh), d'hématuries dans le cas de Richter. Enfin, des métrorragies ont parfois été notées chez des femmes atteintes d'angiomatose de Rendu-Osler (Hugh, Schoen).

b) *Cutanées*. — En dehors des épistaxis et autres hémorragies muqueuses, il n'est pas rare d'observer des accidents hémorragiques provenant des éléments angiomateux cutanés, surtout ceux des doigts, des oreilles, du cuir chevelu ou des éléments de muqueuses externes : langue surtout, lèvres, gencives, conjonctives, qui, en se

rompant, peuvent donner des saignements assez abondants.

Ces hémorragies, surtout muqueuses au début — peu abondantes, tendent à augmenter progressivement avec l'âge, surtout à partir de la puberté.

2° ANGIOMES

C'est le deuxième symptôme de la maladie.

Cutanés ou muqueux, les télangiectasies ou angiomes présentent différents aspects, qui, le plus habituellement, coexistent chez le même malade. Au minimum, ce sont des réseaux de capillosités ou de veinosités. A un degré de plus, le réseau irradie d'un point central très petit, rouge vif, surélevé ou non, formant aussi un angiome stellaire. A un degré de plus encore, la tache centrale est beaucoup plus saillante, formant un petit nodule, gros comme un grain de mil, arrondi. Ils n'atteignent qu'exceptionnellement les dimensions d'un pois, réalisant parfois l'aspect classique de la tache rubis. Ces angiomes, parfois isolés, sont de coloration rouge ou violacée. En pratiquant la vitro-pression atténuée de ces éléments, Flandin et Soulié ont vu un trou vasculaire animé de pulsations.

Le nombre total de ces angiomes varie d'une dizaine à une centaine.

Les télangiectasies cutanées siègent en général à la figure, où elles sont très nombreuses, se distribuent asymétriquement sur les joues, les oreilles, le menton, les ailes du nez, assez souvent le front et peuvent atteindre le cuir chevelu. On les voit sur les avant-bras ou

les doigts, soit au niveau de la pulpe de la dernière phalange, soit dans la région sous-ungueale.

Enfin, on trouve plus rarement des angiomes au cou, thorax ou à l'abdomen. Les télangiectasies de muqueuses sont aussi très nombreuses. Ils siègent surtout sur les lèvres, près du rebord cutané, sur la langue, face interne des joues, le voile du palais, la luette, le pharynx, les gencives. Richter signale, le premier, la présence de télangiectasies sur les cordes vocales.

C'est surtout la muqueuse nasale qui est le plus souvent atteinte. Parfois on voit ces éléments à l'entrée des narines ou ne sont décelables que par la rhinoscopie ant. Ils présentent plusieurs formes et saignent très facilement.

Dans des cas assez rares, des angiomes ont été signalés sur la muqueuse vésicale (Richter, Wagner), sur la muqueuse bronchique (Hugh), sur la muqueuse gastrique (Osler), sur la muqueuse anale ou rectale (Boston, Hugh).

Les angiomes, cutanés ou muqueux, ne sont pas douloureux en général. Cependant, à certaines périodes, ils peuvent devenir turgescents et donner des élancements; ils ont alors une tendance plus nette aux saignements. Après les hémorragies, ils sont habituellement plus pâles, peuvent même disparaître, mais jamais d'une façon complète.

Le foie est atteint dans la grande majorité des cas. Habituellement on trouve une hépatomégalie dépassant de deux travers de doigts le rebord costal et un léger degré d'insuffisance hépatique. On peut aussi trouver tantôt une hépatomégalie légère, sans insuffisance hépatique fonctionnelle (Josserand, Gutman, Flandin et Sou-

lié), tantôt une splénomégalie modérée (Hugh, Schoen, Reiniger). En dehors de ces cas, il y a deux travaux récents, l'un de Fritz Hugh, l'autre de Goffin et Bastenic, qui montrent sans aucun doute possible la fréquence relative d'une atteinte organique grave dans l'hémangiomatose familiale. Il existe des observations de maladie de Rendu-Osler avec cirrhose alcoolique du foie (P.-E. Weil, Bogaert et Scherer), ou avec cancer du foie (Duvoir).

L'insuffisance fonctionnelle du foie est fréquente. L'épreuve de la galactosurie provoquée montre l'existence de traces notables dans les derniers échantillons d'urine, on constate une glycérine augmentée et un coefficient de Maillard élevé : 8 à 10 % au lieu de 3 à 6 %, chiffre normal.

Dans un nombre limité de faits, le foie paraissait normal anatomiquement et fonctionnellement, même à une période assez avancée de l'évolution, et les malades n'accusaient aucun passé hépatique; pas davantage ne retrouvait-on dans leurs antécédents de tares hépatiques nettes. Dans l'observation de W. Richter, il n'existe aucune altération hépatique anatomique ou fonctionnelle. Dans le cas de Flandin et Soulié, le foie était augmenté, mais les différentes recherches d'insuffisance hépatique montraient un fonctionnement normal de la cellule hépatique.

HEMATOLOGIE

Lorsque les hémorragies sont peu fréquentes et assez espacées, le nombre de globules rouges oscille alors autour de la normale. Mais lorsque le malade est

arrivé à un stade avancé de la maladie où les hémorragies sont devenues fréquentes, on trouve une anémie du type post-hémorragique qui, habituellement, ne dépasse pas 3 millions; dans l'observation de Flandin et Soulié, on a un taux globulaire de 1.680.000, dans celle de Hauer 1.500.000. Le chiffre des globules blancs est normal ou diminué : 4.800. Dans le cas de Flandin et Soulié, ils suivent parallèlement le taux des globules rouges

La résistance globulaire est normale dans tous les cas où il est fait mention. Parfois, on peut trouver dans le sang quelques normoblastes, mais très souvent des éléments régénérateurs banaux. Le nombre de plaquettes est normal ou diminué; il oscille entre 206,000 et 270,000 chez une malade de Ch. Aubertin. En faisant la statistique de cas publiés par les auteurs, on trouve huit cas avec plaquettes entre 100,000 et 200,000, cinq cas entre 200,000 et 300,000 et trois cas entre 300,000 et 400,000. D'après Aubertin, la coagulation était normale dans 35 cas sur 40 et cinq fois seulement elle était retardée. Mais les cas récents de Duvoir, Madden, etc. et les recherches très importantes de P.-E. Weil montrent des retards parfois considérables de la coagulation. Chez le malade rapporté par Duvoir, Pollet, Bouley et Orinstein, le temps de coagulation oscillait à divers examens entre sept minutes à treize minutes. Dans les observations de P.-E. Weil, on trouve des chiffres montant à 35 minutes; dans celle de Curtius, 24 minutes.

De deux cas d'angiomatose familiale hémorragique de P.-E. Weil, l'un seulement présentait une irrétractilité du caillot, avec sérum jaune après son décollement; l'autre avait une bonne rétraction du caillot, mais un

émiettement secondaire avec sérum jaune. Dans les deux cas de Ch. Aubertin, la rétractilité était diminuée. Le malade de Duvoir avait une irrétractilité du caillot après vingt-quatre heures de séjour dans la glacière. Le temps de saignement (épreuve de Duke) est variable. Il est normal dans seize cas, parmi lesquels les deux cas de P.-E. Weil; dans cinq cas, on le trouve prolongé, variant entre 4 min. 1/2 (Duvoir) et 12 min. (Curschman).

Dans les deux cas personnels de Ch. Aubertin, on a trouvé à plusieurs reprises des temps variant entre 2 min. 1/2 à 7 min. 1/2 dans l'un et de 2 min. 1/2 à 5 min. 1/2 dans l'autre. Le signe de lacet n'est pas mentionné dans les cas anciens; ce sont les études modernes qui ont démontré l'importance de ce signe. Il était franchement positif chez l'une des malades d'Aubertin et faiblement positif chez l'autre. Dans les deux cas d'Arrak, celui de Curschman et dans le cas de Duvoir, cette épreuve était négative.

Dans les quatre observations de Hugh avec hépatosplénomégalie et intolérance progressive à la transfusion sanguine, cas appartenant à quatre familles différentes, le groupe sanguin était chez ces quatre malades le groupe IV.

L'état général est habituellement peu touché en dehors des hémorragies. Dès qu'elles surviennent, apparaît une asthénie avec décoloration de la peau et des muqueuses, on note très fréquemment un léger subictère des conjonctives. Dans un grand nombre de cas, le faciès est hépatique avec des yeux cernés de brun, subictère ou jaunisse franche, hémorroïdes et varices aux membres inférieurs.

Les règles peuvent être normales, mais, habituellement, elles sont irrégulières, survenant dans un cas de P.-E. Weil tous les vingt jours, trop abondantes, et durant cinq à six jours.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Les angiomes ont une tendance particulière à augmenter, avec l'âge, en nombre. Aussi les hémorragies deviennent plus fréquentes et plus graves. On a vu aussi apparaître avec le temps des hémorragies des autres muqueuses : œsophagienne, gastrique, ou même des hémoptysies. La maladie subit une recrudescence habituelle après la ménopause. L'évolution générale vers l'amélioration a été rarement signalée.

Dans l'observation rapportée par Milbradt, un malade, ayant suivi un traitement énergique par l'extrait hépatique, a pu, après deux mois, vaquer à ses occupations. Il n'était pas guéri; il s'agissait probablement d'une rémission prolongée, la maladie évoluant par poussées successives. Dans certaines périodes où les hémorragies sont peu fréquentes ou assez espacées, l'affection peut devenir stationnaire dans son évolution; dans d'autres, l'état général fléchit rapidement à la suite d'une anémie post-hémorragique; l'importance et la répétition de celles-ci entraînant parfois la mort, soit brusquement au cours d'une anémie aiguë par hémorragie très abondante : épistaxis (Kelly), hématemèses (Boston), hémoptysie (Arrak), soit à la longue par anémie progressive. Dans un cas de Hugh, la répétition des hémorragies a nécessité des transfusions sanguines. La première a été bien tolérée. La deuxième a

marqué une intolérance croissante, caractérisée d'abord par un ictère progressif, avec fièvre persistante, et se terminant, à la troisième transfusion, par la mort, précédée d'une brusque diminution du volume du foie, de vomissement et de diarrhée. On a signalé aussi des cas de mort par hémorragie cérébrale. Le pronostic doit donc rester réservé, à cause d'une hémorragie foudroyante ou des hémorragies répétées qui peuvent entraîner la mort rapide. 4 % de malades de Fitz Hugh sont morts de cette maladie.

FORMES CLINIQUES

A côté de la forme typique de la maladie de Rendu-Osler, il faudrait distinguer, du point de vue évolutif, des formes précoces ou infantiles et des formes tardives. Beaucoup plus intéressantes sont les formes frustes dans lesquelles existent, à l'état isolé, soit des angiomes, soit des hémorragies. Sans anomalie vasculaire apparente, mais dont le facteur d'hérédité et la coexistence dans une même famille avec des formes typiques suffisent à affirmer la réalité de la maladie de Rendu-Osler.

Il existe donc des formes sans hémorragies. Balandy, sur six cas de la même famille, observe trois fois la maladie complète et trois fois les télangiectasies isolées de la langue. Laffont, sur huit cas de la même famille, observe quatre cas sans hémorragie. Mais il existe des formes sans télangiectasies. On relève dans une famille de Steiner des épistaxis chez 21 membres et la maladie complète chez cinq autres seulement. Dans l'observation de Flandin et Soulié, un frère de la malade a des épistaxis très fréquents, sans angiomes. Enfin,

certaines membres de la famille étudiée par Schoen ont eu également des hémorragies isolées. Il est permis de penser que d'autres manifestations hémorragiques familiales et héréditaires : épistaxis (Bobington), hématuries (Guthrie, Pearson, Grandidier), hémoptysies (Liebman et Oddenberg) pourraient reconnaître une semblable origine.

DIAGNOSTIC

C'est la recherche de la notion d'hérédité, la recherche de petites tares vasculaires, cutanées ou muqueuses, qui permettront de ne pas confondre la maladie de Rendu-Osler avec les épistaxis banales des enfants. Lorsque les angiomes sont peu nombreux, peu apparents ou ne sont pas le siège des hémorragies, le diagnostic peut devenir difficile et il ne faut pas, dans ce cas, confondre l'angiomatose familiale hémorragique avec les angiomes simples acquis ou congénitaux. Elle se distingue nettement de l'hémophilie, où la transmissibilité matriarcale est constante et caractéristique.

TRAITEMENT

Les télangiectasies ayant une évolution progressive et extensive, il faut s'opposer à leur développement et surtout à leur ouverture, laquelle est à l'origine des hémorragies, souvent graves. La méthode de choix est le galvanocautère et, par applications répétées, on peut détruire toutes les télangiectasies (Madden). L'usage d'un traitement antihémorragique par le calcium ou

sérum du cheval est sans effet, puisqu'elle veut supposer une anomalie sanguine qui n'existe pas (Madden).

L'opothérapie hépatique, sous forme d'extrait buvable (donné à raison de trois cuillerées à soupe par jour), a donné, dans un cas de W. Milbradt, un succès inespéré. Cette préparation est universellement connue pour sa fonction excitatrice de la cellule hépatique, comme agent puissant contre l'anémie et enfin par sa propriété antihémorragique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La structure histologique des télangiectasies de la maladie de Rendu-Osler a été étudiée notamment par des biopsies (Gjessing, Arrak, Hugh). Les angiomes cutanés sont constitués par des cavités, sortes de lacs sanguins situés dans la couche papillaire et sous-papillaire du chorion. Leur paroi n'a pas de structure vasculaire nette, elle est simplement limitée par une seule couche endothéliale, autour de laquelle on trouve une mince couche conjonctive, tache sans fibres élastiques, ni fibres musculaires. Au niveau des cavités, les papilles sont aplaties ou absentes, la couche basale a perdu ses ondulations, l'épithélium cutané est aminci, mais non altéré. Les angiomes des muqueuses offrent un aspect analogue.

Au niveau des viscères, les altérations sont banales ou peuvent être interprétées comme secondaires (moelle osseuse en réaction myélocytaire, nécrose du foie) (Hugh, etc.). On n'a pas signalé la présence d'angiomatose splénique ou hépatique.

Particulièrement remarquables sont les dilatations

veineuses locales des organes viscéraux, qui peuvent atteindre un degré souvent énorme. Bogaert et Scherer les ont observé dans le muscle cardiaque, la rate, les reins, où elles formaient de véritables lacs sanguins. En dehors de ces lésions, on peut trouver celles d'une affection hépatique concomittante : cirrhose de Laënnec, ictère hépato-splénomégalique, etc.

DISCUSSION SUR LA NATURE DE LA MALADIE DE RENDU-OSLER

On ne peut pas considérer la maladie de Rendu-Osler comme un simple trouble vasculaire localisé. Il s'agit bien d'une maladie générale héréditaire et dyscrasique. La nature intime de cette affection, ses ressemblances avec les autres troubles dyscrasiques vasculo-hématiques appellent une discussion fondée sur une analyse serrée. Les auteurs ont tout d'abord voulu rattacher l'angiomatose familiale hémorragique à l'hémophilie. En vérité, ces deux affections n'ont entre elles aucune liaison : ni leur transmission héréditaire et familiale, bien différente par ses caractères dans l'une et l'autre, ni les hémorragies provoquées, incoercibles et sans localisation élective dans l'hémophilie, ni les caractères hématologiques ne peuvent permettre de les rapprocher, surtout qu'on n'a jamais remarqué de téléangiectasies dans l'hémophilie.

Certains auteurs comme Aubertin, Flandin et Soulié en France, et Wilhelm Richter en Allemagne, font de cette affection une dyscrasie endothéliale. Ils se basent sur des observations où manquent complètement

des troubles sanguins d'ordre hémogénique, et où une insuffisance fonctionnelle du foie n'a pas pu être décelée. D'après ces auteurs, les taches rouges seraient dues à un bourgeonnement de petits vaisseaux dermiques; les hémorragies s'expliqueraient par une friabilité généralisée de vaisseaux sanguins qui, ayant des parois fines et minces, se rompent facilement. Dans l'observation de Flandin et Soulié, la durée des hémorragies ne peut pas être due à une altération sanguine, puisque le temps de saignement, le temps de coagulation, la formule sanguine et le nombre de plaquettes sont normaux. Il y aurait alors altération vasculaire plutôt qu'altération sanguine. Richter donne une explication intéressante des troubles qu'a présenté son malade de l'obs. III. D'après lui, à la suite d'une fragilité vasculaire, des hémorragies se produisent, qui, selon leur importance, amènent des lésions plus ou moins grandes dans l'organe correspondant. Ainsi s'explique chez cette malade le développement de la sclérose latérale amyotrophique en rapport avec son accident de bicyclette.

Ce sont surtout les recherches modernes de P.-E. Weil sur l'étude des angiomateux qui ont donné une orientation nouvelle à l'interprétation de la nature de cette maladie. Elles tendent à intégrer la maladie de Rendu-Osler dans les cadres d'une dyscrasie hépatique ou hémogénique latente. Les nombreuses observations de Van Bogaert et Scherer, de W. Milbradt, de Fritz-Hugh et le cas récent observé dans le service de Duvoir plaident en faveur de cette dernière interprétation.

L'étude des hémogéniques a montré à P.-E. Weil

l'existence fréquente de tares vasculaires, isolées ou groupées, chez ces malades. Ces tares consistaient soit en lésions veineuses (varices, hémorroïdes), soit en altération des capillaires (existence de capillosités de la face ou des jambes, de taches rubis, voire d'angiomes congénitaux), toutes lésions qui coexistaient avec des modifications pathologiques et chroniques du sang. Sur quatre observations des angiomateux, deux présentaient une cirrhose alcoolique du foie avec un syndrome d'insuffisance hépatique, les deux autres étaient atteints d'ictère hémolytique splénomégalique. Ces quatre malades présentaient en même temps une grande tendance hémorragique et des lésions du sang avec temps de saignement oscillant entre 4 minutes, 5 et 13 minutes, temps de coagulation toujours retardée entre 15 et 40 minutes, irrétractilité du caillot et sérum jaune.

Dans les six autres observations de P.-E. Weil, les angiomateux sont atteints de diathèse hémorragique hémogénique avec lésions caractéristiques : le temps de saignement chez ces malades oscillant entre 4 et 12 minutes, le temps de coagulation entre 11 et 25 minutes, avec irrétractilité du caillot, sérum jaune, signe de lacet positif et une hypoplaquettose entre 90.000 et 160.000.

Trois autres malades angiomateux ont des signes d'insuffisance hépatique nets.

Dans les deux cas du même auteur d'angiomatose familiale hémorragique (obs. IV et V), les malades sont indéniablement des hépatiques.

Dans l'observation VIII, le malade présentait quelques troubles de la série hémogénique : légère augmentation du temps de saignement, hypoplaquettose et irré-

tractilité du caillot. Les épreuves fonctionnelles ont mis en évidence un certain degré de déficience hépatique.

Le fait extrêmement intéressant de l'apparition de télangiectasies localisées au cours des affections hépatiques variées a été déjà remarqué et exprimé par Osler : l'angiomatose a une curieuse relation avec les affections du foie. Dans les cirrhoses, cancer et ictère chronique par lithiase biliaire, des angiomes peuvent apparaître sur la face et sur d'autres parties.

On ne peut s'empêcher de penser, dit P.-E. Weil, que le foie joue un rôle important dans la formation des angiomes et probablement dans leur évolution. On ignore tout le mécanisme physiologique qui préside à la constitution de ces tumeurs. Certains d'entre eux, comme les angiomes de la nuque chez le nouveau-né, disparaissent presque toujours spontanément; certains d'autres, en évoluant, grandissent à la périphérie, tout en s'atrophiant au centre par un processus de guérison spontanée. Pourquoi et comment ces angiomes guérissent et disparaissent ? On l'ignore, mais il est probable que cesse alors l'action morbide qui leur donnait naissance.

Il est indéniable que les angiomes ne sont pas de simples malformations capillaires, mais des tumeurs apparaissant chez des sujets atteints ultérieurement de lésions ou de troubles fonctionnels du foie et qui présentent simultanément des altérations de la crase sanguine et de tout le système capillaire.

Il faudrait donc, d'après P.-E. Weil et Léon Pollet, rapprocher l'angiomatose hémorragique héréditaire, maladie familiale, touchant essentiellement les petits

vaisseaux et accessoirement le sang de l'hémogénie, affection familiale, souvent héréditaire, atteignant essentiellement le sang, et accessoirement les vaisseaux. Chez toutes deux on retrouve un terrain hépato-hématique spécial.

OBSERVATIONS :

Première observation

Cas de Bogaert et Scherer :

Homme de 46 ans présente des hémorragies nasales gingivales depuis l'âge de 36 ans : telangiectasies, apparues depuis 8 mois. Le foie déborde de 3 travers de doigts le rebord costal ; ventre ballonné — sans ascite — mais les saillies veineuses sont très marquées. Très légère anémie, temps de saignements : 4'.

Pendant les dix derniers mois précédant la mort, apparaissait : une diarrhée fréquente hémorragique, amaigrissement, dyspnée, ascite, qui à la ponction est jaune clair. La rate est augmentée de volume. Progressivement s'installe une anémie avec 2.270.000 des globules rouges, hématuries et signes de décompensation cardiaque. Mort. A l'autopsie : cirrhose de Laennec et angiomatose viscérale. Dans ses antécédents familiaux on trouve : mère atteinte elle-même d'hémangiomatose avec splénohépatomégalie ; sur cinq frères, deux présentent des telangiectasies multiples sans splénohépatomegalie cliniquement décelable.

Deuxième observation

Cas de Flandin et Soulié.

Femme de 54 ans, depuis 40 ans saigne abondamment du nez, déclenchés parfois par la simple position

de la tête en déclive. Angiomes multiples sur les lèvres, oreilles, conjonctives, septum nasale, et sur les joues. A l'examen du sang : anémie intense avec 1.680.000 globules rouges, une leucopénie et 35 p. 100 de l'hémoglobine ; temps de saignement, 3' ; temps de coagulation, 11 minutes. Le foie légèrement augmenté de volume. Pas de signes d'insuffisance fonctionnelle du foie.

La mère de la malade a eu des épistaxies et des angiomes, apparus au moment de la ménopause. Sa sœur a eu des angiomes multiples avec épistaxies répétées qui ont entraîné sa mort dans un état d'anémie aiguë. Chez un frère, on note des épistaxis sans angiomes. Parmi deux de ses filles, une est indemne, l'autre présente des angiomes.

Troisième observation

Cas de Wilhelm Richter :

Erna G., 27 ans, à la suite d'un choc nerveux, s'installe brusquement une ménopause définitive. Trois mois après cette cessation des règles se développent des taches bleuâtres sur la figure, le cou, les bras et les lèvres, en même temps qu'apparaissent des épistaxis et des hémorragies bucco-pharyngées. Puis, à la suite d'une chute d'une bicyclette se développe une sclérose latérale amyotrophique typique et un Basedow avec exophtalmie et éclat du regard. Présence de telengiectasies sur les cordes vocales et dans la vessie. Pas de gros foie, pas d'insuffisance hépatique. Le facteur d'hérédité n'existe pas chez cette malade.

Quatrième observation

Premier cas de P.-E. Weil :

Mme D., 36 ans. Depuis 6 ans, apparition de taches rubis saillantes et de capillosités sur le visage, les joues, le menton, les lèvres, la langue, le thorax et l'abdomen, et de l'obésité. Depuis deux ans, épistaxis fréquents, gingivorragies. Varices des membres inférieurs, à la jambe droite cicatrices pigmentées d'ulcères variqueux. Temps de saignement normal. La coagulation du sang se fait en 15 minutes. Irrétractilité du caillot, le sérum est jaune après décollement du caillot. Sa mère avait les mêmes angiomes à la face et était obèse. De ses deux frères, l'un est normal, l'autre présente quelques angiomes à la face. Une sœur a des capillosités sur sa face congestive. Une tante présente les mêmes angiomes et les mêmes capillosités. Le grand-père maternel saignait fréquemment du nez.

Cinquième observation

Deuxième cas de P.-E. Weil :

Mme C. S., 43 ans. Présente depuis 5 ans des petits angiomes sur les joues, les oreilles, la langue, et des capillosités disséminées. Epistaxis fréquents qui ont nécessité des interventions. A présenté une seule gingivorragie. Faciès hépatique. Yeux cernés de brun, hémorroïdes non saignantes mais douloureuses. Temps de saignement : 3 minutes ; temps de coagulation : 35 minutes. Bonne rétraction du caillot et léger émiettement secondaire. Sérum jaune. Son grand-père est mort d'hémorragie nasale ; son père saignait beaucoup du nez ;

son frère a des épistaxis et des veinosités ; deux sœurs ont des épistaxis, otorrhagies et des angiomes ; un oncle avait des épistaxis.

Sixième observation

Cas de W. Milbradt :

Homme de 61 ans. A depuis 40 ans des épistaxis répétées et abondantes. En même temps angiomes sur tout le corps, saignant facilement. Foie augmenté de deux travers de doigts, temps de coagulation : 9 minutes ; temps de saignement : 3 minutes. Légère anémie. L'épreuve de la glycosurie alimentaire montre une insuffisance hépatique nette. Ses parents, ses frères et ses sœurs ont aussi des saignements faciles du nez et des taches rouges sur le corps. Traité par l'extrait hépatique pendant deux mois, puis sort de l'hôpital considérablement amélioré.

Septième observation

Cas de Madden :

Mme M. T., 64 ans. Présente depuis très longtemps des telengiéciasies, surtout localisées à la face, sur les lèvres et dans le nez, couvrant tout le septum. Langue rouge couverte de telengiéciasies, douloureuse à la palpation. Se plaint des épistaxis très fréquents, jusqu'à en avoir 15 par jour, cessent aussi spontanément. Toux et crachats sanguinolents. Etat général bon. Son père et sa sœur ont eu des épistaxis et les mêmes angiomes sur la face. Un frère mort d'épilepsie. De ses huit enfants, une fille a les mêmes éléments qu'elle et des épistaxis fré-

quents depuis son enfance. L'examen du sang montre 4.900.000 globules rouges, 5.650 globules blancs et une hypoplaquettose à 145.000. Temps de saignements : 2' 50"; temps de coagulation: 2' 20". A la biopsie-éctasie et néoformation de vaisseaux sous-cutanés.

Huitième observation

Publiée par Duvoir, Pollet, Bouley et Orinstein, et suivie par moi dans le service :

Homme de 48 ans. Vient pour angiomes disséminés sur les lèvres et sur toute l'étendue des téguments. Pas de tronc vasculaire pulsatile à la vitro-pression. Epistaxis depuis l'âge de 4 ans, disparus après cautérisation nasale pratiquée il y a quelques années. Léger subictère des conjonctives, tremblement digital et varicosités des pommettes, éthylisme avoué. A l'examen du sang, légère anémie. Temps de saignement : 4' 30" ; temps de coagulation, entre 7' et 13' ; irrétractilité du caillot. Glycémie à 1 gr. 18, coefficient de Maillard à 10,3 p. 100 (normale 3-6). L'épreuve de la galactosurie provoquée a donné des traces notables dans les échantillons d'urine. Absence de tout caractère familial connu.

Neuvième observation

Deuxième cas rapporté par les auteurs précédents :

Homme atteint de cancer secondaire du foie. Présente des épistaxis abondants et récidivants, coexistants avec une efflorescence de petits angiomes des lèvres. En même temps se déclare une insuffisance hépatique caractérisée par la torpeur, le subictère, la diarrhée avec acholie.

CONCLUSIONS

La maladie de Rendu-Osler est caractérisée par l'apparition de telangiectasies au niveau des téguments et sur les muqueuses de la bouche et du nez, qui entraînent des hémorragies abondantes et répétées.

Cette affection frappe les deux sexes et est transmissible aussi bien par les hommes que par les femmes — l'hérédité s'étendant habituellement sur trois ou quatre générations. Les hémorragies augmentent progressivement d'abondance et peuvent atteindre les autres muqueuses de l'économie.

Ces hémorragies n'ont aucun rapport avec l'hémophilie, les recherches cliniques de Fritz-Hugh, Schoen, Rendu, etc... et les examens hématologiques des malades l'ont confirmé.

Il serait trop absolu de considérer cette affection comme une dysplasie endothéliale, constitutionnelle et héréditaire et d'expliquer les angiomes, comme les hémorragies, par une simple fragilité vasculaire.

Il existe relativement peu d'observations sans tares hépatiques et il est difficile de supposer qu'une diathèse hémorragique générale soit due simplement aux lésions histologiques de la paroi vasculaire.

Avec les nombreuses recherches de P.-E. Weil et les observations de Duvoir, Madden, etc..., apparaît une nouvelle orientation dans l'interprétation de cette affection, celle que les altérations hépatiques sont à l'ori-

gine de la diathèse hémorragique et de la néoformation vasculaire.

Dans un grand nombre de cas de maladie de Rendu-Osler on trouve, en effet, soit maladie classée du foie, soit une insuffisance hépatique fonctionnelle et des lésions du sang de la série hémogénique. D'autre part, dans beaucoup de cas de déficience hépatique, on remarque l'apparition des capillosités et de varicosités qui prouvent qu'il faut attribuer au foie la propriété formatrice de petits angiomes.

A la lueur de nouvelles données de laboratoire et de clinique, il semble qu'on puisse incriminer l'insuffisance hépatique, comme cause d'angiomatose, sans que le mécanisme de cette vaso-formation nous soit connu.

Vu : *Le Doyen* :
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse* :
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN, R. LÉVY et M^{me} BACLESSE. — Presse Médicale, 1933
p. 185.
- FLANDIN et SOULIÉ. — Bull. Soc. Méd. des Hopitaux. Séance
du 21 décembre 1928.
- Van BOGAERT et SCHERER. — Annales de Medecine. Oct. 1935,
p. 291.
- W. RICHTER. — Dermatologische Zeitschrift. t. LXVI. Avril
1933.
- MILBRADT. — Arch. für Dermat. und Syphilis. t. CLXVI. 1932.
p. 34.
- P. E. WEIL. — Sang, N° 1. 1927.
- MADDEN. — Journ. Améric. Med. Assoc. t. 102, 1934. p. 447.
- DUVOIR, POLLET, BOULEY et ORINSTEIN. — Bull. Soc. Méd.
des Hôpitaux, Séance du 31 janvier 1936.

